

ABSORPTION DISTRIBUTION METABOLISME ELIMINATION

DES MEDICAMENTS

PHARMACOLOGIE

I/ ABSORPTION

- Pour toutes les vois d'administration en dehors de la voie intraveineuse, le médicament doit d'abord être mis en solution avant de franchir les membranes. Pour cette raison, on distingue classiquement, dans les mécanismes d'absorption, les deux étapes suivantes :

  - Etape de libération ou dissolution
  - Etape de résorption.

  Ces deux étapes déterminent la vitesse et la quantité de médicament qui atteindra la circulation systémique après administration.

- La libération: la désintégration de la forme solide de la molécule (dragée, gélule, comprimé, cristaux) à une forme résorbable par l'organisme.

- Des formes à libération prolongée : la substance active est alors enfermée dans une trame qui permet une diffusion progressive et donc une résorption tout au long de l'absorption digestive.

- Formes à libération retardée : pour protéger les substances détruites en milieu acide, on peut élaborer des comprimés entourés de cire, résistants ainsi à la désintégration par le suc gastrique. La libération est seulement déplacée, et la résorption se fera essentiellement au niveau intestinal.

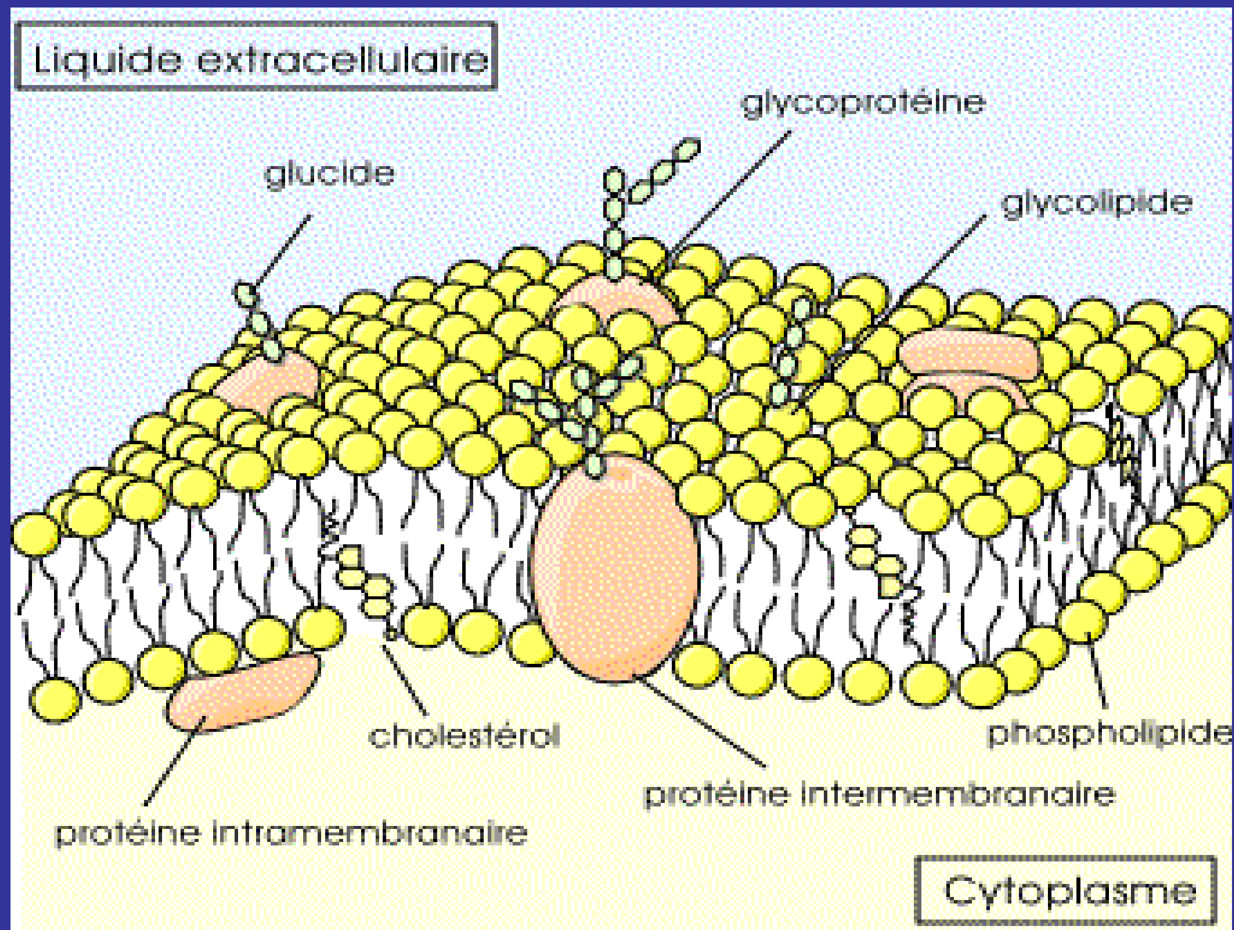
  La résorption, quant à elle, n'intervient qu'une fois la libération et la mise en solution obtenue.

Mécanismes de passage à travers les membranes

Médicament administré: dissolution dans le milieu gastro-intestinal et ne pas être détruit par l'acidité des sécrétions gastriques ou par les enzymes contenues dans la lumière intestinale.

Après dissolution, le médicament passage de la barrière digestive principalement par diffusion passive ou par phénomène de transport actif.

Schéma : Membrane cellulaire



I/ Transfert passif

1) Diffusion passive

Pour diffuser passivement à travers la membrane gastro-intestinale, membrane de nature lipidique, les molécules doivent être (coefficient de partage lipide-eau):

- **liposolubles et**
- **non ionisées.**

La forme non ionique dépend :

- du pKa du médicament et
- du pH du milieu dans lequel il se trouve.

$$pH = pKa + \log \frac{(\text{Ionisé})}{(\text{Non ionisé})}$$ (pour un acide)

$$pH = pKb + \log \frac{(\text{Non ionisé})}{\text{Ionisé}}$$ (pour une base)

Ce processus :

- va dans le sens d'un **gradient de concentration,**
- il ne consomme **pas d'énergie**.
- Il n'est pas spécifique d'un médicament,
- n'est **pas saturable**
- il n'existe **pas** de phénomène de **compétition.**
- Il dépend bien évidemment de la masse molaire de la substance médicamenteuse, les molécules de grande taille étant moins bien absorbées que les petites molécules

- En cas d’intoxication par les barbituriques (qui sont des acides): Pour empêcher la rediffusion passive des urines dans le sang au niveau du tubule rénal. Puisque ce sont des acides, il faudra donc alcaliniser les urines (bicarbonate de sodium).

- Le raisonnement inverse est vrai pour les amphétamines, qui sont des bases.

- Lait maternel légèrement plus acide que le plasma. Les substances basiques plasmatiques qui passent dans le lait y subiront une ionisation, qui empêchera leur rediffusion dans le plasma : elles vont donc se concentrer dans le lait (cas de l’érythromycine, ou de la nicotine).

2) filtration :

Filtration sous un gradient de pression (cas des capillaires, ou de la filtration glomérulaire) ;

3) Diffusion facilitée :

Dans ce cas la substance se combine avec une molécule transporteuse de la membrane, qui agira sans dépense d’énergie. La diffusion facilitée ne peut pas se faire contre un gradient de concentration.

II/ Transport actif

Passage du médicament à travers la membrane gastro-intestinale contre un gradient de concentration après formation d'un complexe du médicament avec un transporteur membranaire.

Ce mécanisme est :

- spécifique,
- saturable et
- phénomènes de compétition.
- Ce processus peut être inhibé ou induit par d'autres substances médicamenteuses, qui peuvent être à l'origine d'une variation plus ou moins importante de la quantité de médicament absorbée.

Facteurs qui modifient l'absorption

- La solubilité aqueuse : elle détermine la facilité avec laquelle la substance entrera dans le liquide extracellulaire alors que la solubilité dans les lipides déterminera le passage à travers les membranes. L'une n'exclue pas l'autre : une substance peut être soluble dans l'eau et les lipides : ex : l'alcool) ;
- La vitesse de dissolution dans le tube digestif pour les formes solides (comprimés) ;
- L'étendue de la surface absorbante ;
- La concentration de substance au point d'administration

Facteurs qui modifient l'absorption

Absorption à partir du tractus gastro-intestinal.

Elle peut avoir lieu à partir de la paroi stomacale pour les petites molécules (alcool, eau) et pour les molécules non ionisées au pH de l'estomac (ex. aspirine).

L'absorption stomacale est modifiée en cas de :

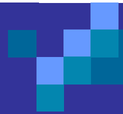
- vidange rapide de l'estomac ou de l'intestin.
- Ralentissement par la présence d'aliments ou de substances ralentissant la motricité (ex : l'atropine, parasympatholytique).

La plus grande partie de l'absorption se fera au niveau de l'intestin, qui présente une grande surface

Facteurs qui modifient l’absorption

Absorption à partir des points d’administration :

Elle est proportionnelle à la solubilité dans l’eau du liquide extracellulaire.
Les complexes peu solubles dans l’eau seront absorbés lentement (principe des injectons retard » ; ex : **l’insuline – zinc**, formée de cristaux ; la **benzathine pénicilline** ; sub. huileuse).
Après le liquide extracellulaire, la paroi endothéliale capillaire offre peu d’obstacles au passage des médicaments.



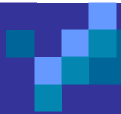
II/ DISTRIBUTION

La liaison aux protéines plasmatiques

La liaison médicament – protéine dépend de plusieurs facteurs :

- Affinité du médicament pour les sites de liaison,
- Nombre de sites de liaison «disponibles »,
- Concentration du médicament.

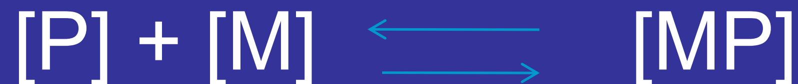
- La fixation est définie par le pourcentage de liaison pouvant aller de 0 à 100%.
- Exp: 90 % pour la pénicilline,
- 99 % pour la bishydroxycoumarine (anti-coagulant),
- 95% pour certains anti-inflammatoires et moins de 10 % pour la caféine
- Fixation du paracétamol: nulle.
- Une substance est fortement liée si son pourcentage de fixation dépasse 75%.



Les protéines plasmatiques:

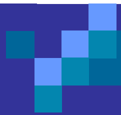
- Albumine +++,
- Glycoprotéines et les lipoprotéines

Cette liaison est réversible :



- **Médicament sous forme libre:**
- actif [M]
- diffusible à travers les membranes,
- éliminée et/ou métabolisée.

- **Médicament sous forme liée :**
- Agit comme une réserve
- Ne traverse pas les membranes.
- Engendre une diminution de l'intensité de l'action,
- Ralentit la dégradation et l'élimination.
- C'est un phénomène à prendre en compte dans la détermination de la dose



Irrigation des organes et distribution tissulaire

Cas du système nerveux central :

- Phénomène de redistribution :

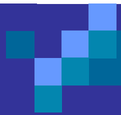
  Ex: substance très liposoluble, tel que le thiopental (anesthésique général), (IV rapide), distribution vers les organes les plus irrigués, dont le cerveau.

  Action puis retraverse la barrière hémato-encéphalique et redistribution aux tissus périphériques moins irrigués, (arrêt rapide de l'effet thérapeutique, avec accumulation périphérique sans élimination).

Le placenta : il représente une barrière peu efficace, qui sera traversée par de nombreuses substances.

Les réservoirs cellulaires :

- Lipidiques : la masse des lipides retient les substances liposolubles, mais vu que le flux sanguin du tissu adipeux est faible, l'élimination de ces substances ainsi séquestrées sera lente.
- Cellules hépatiques : peuvent concentrer certaines substances (par exemple la chloroquine (antipaludéen), est mille fois plus concentrée dans le foie que dans le plasma).
- Les lieux de métabolisme (ex foie pour les barbituriques); les lieux d'excrétion (urine pour la pénicilline).

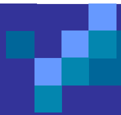


Le volume de distribution

Definition:

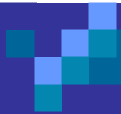
Volume virtuel dans lequel le médicament serait distribué après équilibre.

$$Vd = \frac{\text{Quantité administrée}}{\text{Quantité plasmatique}}$$



Exemple :

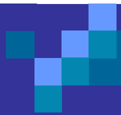
- Médicament administré en IV dose: 100 mg. La concentration après injection est mesurée à 5 mg / l, soit un volume apparent de distribution de 20 l, soit une faible distribution tissulaire.
- Autre médicament administré à la même dose, sa concentration mesurée est de 1 mg / l, le volume apparent de distribution est de 100 l, soit une importante distribution tissulaire



III/ METABOLISME

Métabolisme de phase I : réactions de fonctionnalisation

Réactions de phase I: consistent à modifier ou adjoindre des groupes fonctionnels, avec des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse.



1) Réaction d’oxydation

- Réaction très fréquent, gouverné par les enzymes microsomales **cytochrome P 450 (CP 450).** Ces isoenzymes sont présentes dans de nombreux tissus mais sont majoritaires localisés au niveau hépatique et intestinal.
- Variation interindividuelle des CP 450, parfois la conséquence de facteurs environnement aux (induction et inhibition enzymatique), ou d’origine génétique (métaboliseurs lents et rapides).
- Ce polymorphisme génétique n’est cependant cliniquement important que si la voie de métabolisation oxydative est une voie importante.

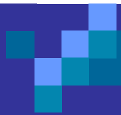
2) Réaction de réduction

Les enzymes actives (estérases et amidases) se rencontrent dans le foie et la lumière du tube digestif.

- Exemple : les cholinestérases hydrolysent les esters de la choline
- (Acéthylcholine, suxaméthonium).
- Les protéases des sucs digestifs rendent impossible l'administration per os
- de nombreux médicaments de structure peptidique, insuline, ACTH, Peni G.
- Au contraire les lipases digestives permettent l'administration de certains
- antibiotiques tels l'érythromycine, lentement hydrolysés dans l'intestin.

3) Réactions de décarboxylations

- Exp: La L-DOPA , administrée per os est transformée en Dopamine sous l'influence d'enzymes présents dans la muqueuse gastro-duodénale. La dopamine ne peut pas traverser la barrière hémato méningée.
- Ce type de réaction oblige l'administration conjointe de L-DOPA et d'inhibiteurs de la décarboxylase (sinemet ® , Modopart ®).



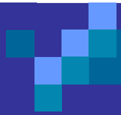
Métabolisme de phase II

- Les réactions de cette phase aboutissent systématiquement à des composés biologiquement inactifs, encore plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminés par le rein.

1) **Conjugaison ou détoxification:**
2) Addition d’une molécule telle que l’acide glucuronique ou sulfurique à un médicament ou à l’un de ses métabolites.

2) Acétylation

- Réaction sous contrôle génétique. La vitesse d’acétylation, déterminée génétiquement varie selon les individus. Ainsi pour l’isoniazide il existe dans acétyleurs lents ou rapides.



Facteurs affectant les réactions de Biotransformation

- facteurs intrinsèques et extrinsèques

Facteurs intrinsèques

- **Age**

Les fœtus et les nouveaux nés: Immaturité de leurs systèmes enzymatiques (microsomes hépatiques) sensibilité +++

Exp : intoxication au chloramphénicol chez le prématuré.

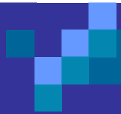
Le sujet âgé: adaptation posologique du fait de la diminution de la capacité de biotransformation

- **Facteur génétique**

Acétylation de l'isoniazide. L'acétylation rapide est un caractère dominant autosomique.

- **État physiologique**

Une atteinte hépatique peut modifier la vitesse de transformation des médicaments, ce qui nécessite un ajustement posologique.



Facteurs extrinsèques :

- Associations médicamenteuses :

Inducteurs enzymatiques: accélération du métabolisme des médicaments, se traduisant par :

- **Induction du CYP 450 :** augmentation de l'activité des systèmes enzymatiques hépatiques
  une diminution de l'effet si les métabolites sont inactifs
  • une augmentation de l'effet si les métabolites sont actifs
  • une augmentation de la toxicité si les métabolites sont réactifs

Médicaments inducteurs enzymatique: le **phénobarbital, phénylbutazone, Rifampicine, Phénytoine, Griséofulvine, alcool**.

Exemple :

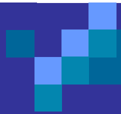
- Un sujet qui prend du phénobarbital d'une façon chronique devra petit à petit augmenter les doses qu'il prend afin de pouvoir s'endormir.
- La Rifampicine augmente la vitesse de métabolisation des oestrogènes, il existe donc une baisse de l'effet des contraceptifs oraux chez les patientes qui prennent de la Rifampicine pour une tuberculose.
- Warfarine (AVK) et rifampicine

Inhibiteur enzymatique

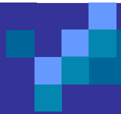
- Inhibition du CP450: diminution du métabolisme des médicaments et par:
  - une augmentation de l'effet du médicament
  - une augmentation de la toxicité.

- Exp: ATB :la ciprofloxacine, l'érythromycine, le chloramphénicol, des antidépresseurs comme la fluvoxamine, des antifungiques avec notamment le kétoconazole et le miconazole…

- Exemple : L'association de chloramphénicol et d'hypoglycémiants oraux entraîne des hypoglycémies par une diminution de la vitesse de métabolisation des hypoglycémiants par le chloramphénicol.



- **Le risque de survenue d’une interaction croit avec le nombre de médicaments co-administrés ; ils convient dons de limiter, dans la mesure du possible la surmédication.**



IV/ Excrétion des médicaments

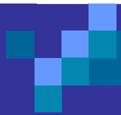
1) Excrétion rénale

Elle présente une partie importante de l'excrétion et se fait par plusieurs mécanismes :

- Sécrétion glomérulaire, pour les substances non liées aux protéines ;
- Sécrétion tubulaire active : par deux systèmes différents,
  - système des anions organiques : ex. pénicilline, indométacine.
  - système des cations organiques : ex. amiloride.

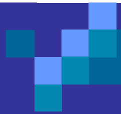
Chacun de ces systèmes est saturable (transport maximum)

- Les substances, transportées par un même système peuvent entrer en compétition pour leur transport, l'une entraînant l'accumulation de l'autre dans l'organisme (et donc toxicité augmentée). Une substance transportée par le système des anions n'interférera avec le transport des cations organiques, et vice versa.



2) Elimination pulmonaire : elle est importante pour les gaz (éther, pour anesthésie générale) et les liquides volatils (alcool, acétone).

3) Excrétion biliaire et fécale : l'excrétion biliaire des substances métabolisées par le foie nécessite une fonction hépatique normale et une voie biliaire libre. L'excrétion fécale représente l'excrétion biliaire plus la partie de médicament non réabsorbée en cas d'administration orale.



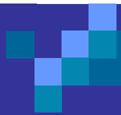
Fin de l’effet d’une substance sans qu’il y ait élimination

1) Redistribution

2) Tachyphylaxie :

c’est le phénomène par lequel des doses répétées et rapprochées d’une substance vont provoquer des réponses de plus en plus faibles, jusqu’à l’absence de réponse après un certain nombre de répétitions.

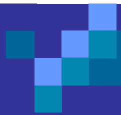
- Exp: l’éphédrine (vasoconstricteurs) , agit en libérant de la noradrénaline des terminaisons nerveuses ; l’administration répétée et rapprochée d’éphédrine va vider progressivement ces terminaisons, et l’action de l’éphédrine apparaîtra comme de plus en plus faible. Si on laisse le temps aux fibres nerveuses de resynthétiser de la noradrénaline l’administration d’éphédrine sera suivie de nouveau par une action pharmacologique. Normale.



- Ce phénomène ne doit être confondu avec la tolérance : l'obtention d'un effet donné nécessitera une dose de plus en plus grande de médicaments (exp: phénobarbital et induction enzymatique).

3) Effet antagoniste

- On peut arrêter l'action d'une substance par administration d'un antagoniste, sans qu'il y ait élimination de la substance par déplacement de la substance de ses récepteurs par un compétiteur :
- Ex : on traite les intoxications à la morphine par la naloxone. Celle-ci déplace la morphine des ses récepteurs d'une façon compétitive.
- .



- Par l’utilisation d’un antagoniste physiologique :
- le choc anaphylactique est du en grande partie à une décharge massive d’histamine (chute de la pression artérielle qui peut être fatale, une contraction des muscles lisses bronchiques (dyspnée) et des œdèmes (en particulier de la glotte, avec asphyxie).
- L’adrénaline, sans interférer directement avec l’histamine, a des actions inverses : augmentation de la pression artérielle, bronchodilatation, diminution de l’œdème. Elle est utilisée dans le traitement du choc anaphylactique

MERCI